



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**Resistencia a antibióticos en *Acinetobacter*
baumannii: mecanismos de resistencia y opciones de
tratamiento**

Autor: Alberto Martínez Luengo

Tutor: Lucía Monteoliva Díaz

Convocatoria: Junio

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| RESUMEN..... | 3 |
| 1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES..... | 3 |
| 1.1 Características microbiológicas..... | 3 |
| 1.2 Epidemiología..... | 3 |
| 2. OBJETIVOS..... | 4 |
| 3. METODOLOGÍA..... | 4 |
| 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN..... | 5 |
| 4.1 Mecanismos de resistencia..... | 5 |
| 4.1.1. β -Lactamasas..... | 5 |
| 4.1.2. Bombas de eflujo..... | 6 |
| 4.1.3. Defectos de permeabilidad..... | 10 |
| 4.1.4. Enzimas modificadoras de aminoglicosidos..... | 11 |
| 4.1.5. Alteración de dianas..... | 11 |
| 4.2 Opciones de tratamiento..... | 13 |
| 4.2.1. Inhibidores de β -lactamasas..... | 14 |
| 4.2.2. Monociclina/Tigeciclina..... | 15 |
| 4.2.3. Polimixinas..... | 16 |
| 4.2.4. Otros antibióticos..... | 18 |
| 5. CONCLUSIONES..... | 18 |
| 6. BIBLIOGRAFÍA..... | 19 |

RESUMEN

Acinetobacter baumannii es actualmente uno de los patógenos oportunistas más relevantes responsable de infecciones nosocomiales en todo el mundo, destacando por su exitosa habilidad para desarrollar resistencia frente a una gran variedad de antibióticos. Algunos de los mecanismos más importantes incluyen β -lactamasas, enzimas modificadoras de aminoglicósidos, bombas de eflujo, defectos de permeabilidad o modificación de dianas. Esta amplia variedad de habilidades evasoras hacen que tan solo unos pocos antibióticos sean útiles en el tratamiento de las infecciones causadas por *A. baumannii*, lo cual hace que sea todo un reto adoptar una estrategia terapéutica efectiva. Los carbapenems han sido tradicionalmente la terapia de elección para el tratamiento de *A. baumannii*, pero el número de resistencias ha aumentado drásticamente y actualmente se opta por terapias combinadas donde la colistina es el agente protagonista. Sin embargo, ya se han detectado cepas resistentes a la colistina, lo cual hace que las infecciones causadas por *Acinetobacter baumannii* sean un problema de salud pública mundial, y convierte la investigación y el desarrollo de nuevos antibióticos en una necesidad.

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

1.1. Características microbiológicas: *Acinetobacter baumannii* es un cocobacilo Gram negativo, aerobio estricto, no fermentador, catalasa positivo, oxidasa positivo e inmóvil. En medio sólido normalmente forma colonias lisas, algunas veces mucoides, convexas, de bordes enteros, de color amarillo pálido o blanco grisáceas. Crece en un rango de temperatura entre 20 y 44°C, siendo de 30-35°C su temperatura óptima de crecimiento. Las especies del género *Acinetobacter* crecen en medios comunes, tales como el agar MacConkey, por lo que para el aislamiento directo de muestras clínicas se hace más útil el empleo de un medio selectivo que inhiba el crecimiento de otros microorganismos.¹⁻³

1.2 Epidemiología: La OMS publicó el 27 de Febrero de 2017 una lista con los patógenos prioritarios resistentes a antibióticos, con el objetivo de guiar y promover la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos, y así combatir este creciente problema de salud mundial. *A. baumannii* encabeza esta lista de 12 familias de bacterias, siendo clasificada en la categoría de “prioridad crítica”, lo que nos permite apreciar la tremenda importancia de las resistencias a

antibióticos en este patógeno.⁴ *Acinetobacter baumannii* multirresistente ha pasado en los últimos años de ser considerado un microorganismo de poca relevancia clínica a convertirse en un patógeno cada vez más frecuente en pacientes hospitalizados, siendo causante de bacteriemia, neumonía, meningitis e infecciones del tracto urinario. Afecta fundamentalmente a pacientes con enfermedades subyacentes graves, sometidos a cirugía, procedimientos invasivos, uso previo de antibióticos de amplio espectro e ingresos prolongados, incluyendo estancia en UCI/reanimación. En el medio hospitalario estos patógenos han sido aislados de humidificadores, equipos de ventilación, la piel del personal, colchones y otros equipamientos.^{1,3,5}

En España se han llevado a cabo dos estudios multicéntricos en los años 2000 y 2010. En el año 2010, el 94% de los aislados eran multirresistentes y el 86% presentaron resistencia extrema, resultando preocupante que el 2% de los aislados eran ya panresistentes (no se identificó ninguno en el año 2000).⁵

2. OBJETIVOS

- Comprender la relevancia clínica que conlleva la resistencia a antibióticos en *Acinetobacter baumannii*, así como la amplia variedad de mecanismos por los que estas resistencias se producen.
- Conocer las posibilidades terapéuticas actuales y las opciones de tratamiento prospectivas para hacer frente a las infecciones causadas por este patógeno.

3. METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica con el objetivo de reunir información acerca de la resistencia a antibióticos en *Acinetobacter baumannii*, y más concretamente sobre sus mecanismos de resistencia y las opciones de tratamiento posibles para combatir a este patógeno multiresistente. Para ello se han buscado diferentes artículos principalmente a través de PubMed y de Google Scholar con las palabras clave “Acinetobacter”, “resistance”, “mechanism” y “antibiotics”. Además se consultaron las páginas web de la OMS (*Organización Mundial de la Salud*) y de la SEIMC (*Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. MECANISMOS DE RESISTENCIA

4.1.1. β -LACTAMASAS

El principal mecanismo de resistencia a antibióticos de *Acinetobacter baumannii* consiste en la inactivación de los antibióticos β -lactámicos por unas enzimas específicas denominadas β -lactamasas. Atendiendo a la clasificación de Ambler (1980), basándose en la homología de secuencia, las β -lactamasas están agrupadas en diferentes clases moleculares: Clase A, B, C y D. Las cuatro clases han sido identificadas en *A. baumannii*.

Clase A: Las β -lactamasas de la Clase A hidrolizan penicilinas y cefalosporinas más eficientemente que carbapenems, excepto por algunos enzimas de tipo KPC. Una gran variedad de β -lactamasas de Clase A han sido identificadas en *A. baumannii*, tales como TEM-1, TEM-92, GES-1, GES-5, GES-11, GES-12, GES-14, CTX-M-2, CTX-M-15, SCO-1, PER-1, PER-2, PER-7, VEB-1, KPC-2, KPC-10, CARB-4 y CARB-10. Algunas de estas enzimas, como TEM-1, CARB-4 y SCO-1 son de espectro reducido, mientras que otras enzimas como PER-1, TEM-92, CARB-10, PER-2, CTX-M-2, CTX-M-15, VEB-1, GES-14 y PER-7 son β -lactamasas de espectro extendido (ESBLs). Cabe destacar a GES-14 y a KPC-2 como carbapenemasas identificadas en *A. baumannii*.

Clase B \rightarrow Metallo- β -lactamasas (MBLs): Estas enzimas requieren zinc u otro metal pesado para catalizar la hidrólisis del antibiótico β -lactámico. Debido a su amplio espectro de acción, las metallo- β -lactamasas catalizan virtualmente la hidrólisis de todos los antibióticos β -lactámicos incluyendo carbapenems, pero no monobactams. Una gran variedad de β -lactamasas de clase B han sido identificadas en *A. baumannii*: IMP-1, IMP-2, IMP-4, IMP-5, IMP-6, IMP-8, IMP-11, IMP-19, IMP-19, IMP-24, VIM-1, VIM-2, VIM-3, VIM-4, VIM-11, NDM-1, NDM-2, NDM-3, SIM-1.

Clase C: Las β -lactamasas de clase C plantean ciertos problemas terapéuticos debido a que confieren resistencia frente a cefamicinas (cefotaxima y cefotetán), penicilinas, cefalosporinas y combinaciones de inhibidores de β -lactamasas, pero no son significativamente inhibidas por inhibidores de β -lactamasas clínicamente utilizados, tales como el ácido clavulánico. *Acinetobacter baumannii* posee una **cefalosporinasa AmpC** intrínseca. Un análisis de 23 cepas de *A. baumannii* multiresistente en Taiwán mostró que todas las cepas tenían β -lactamasas de tipo AmpC. Varias cepas tienen el gen Ampc transcrito a partir de un promotor fuerte contenido dentro de una secuencia de inserción putativa (ISAbal-like sequence), lo que

da como resultado una alta resistencia a la ceftazidima. Esta secuencia ha sido identificada en cepas de *A. baumannii* resistentes a ceftazidima, pero se encuentra ausente en cepas susceptibles.

Clase D → Oxacilinasas (OXAs): Las β -lactamasas de clase D se llaman oxacilinasas porque comúnmente hidrolizan la oxacilina mucho más rápido que la bencilpenicilina. Más de 400 tipos de oxacilinasas han sido identificadas y, de hecho, muchas variantes presentan actividad carbapenemasa. La presencia de OXA β -lactamasas que hidrolizan carbapenems o de MBLs es uno de los principales mecanismos de resistencia a carbapenems en *A. baumannii*. Los subgrupos de OXAs que hidrolizan carbapenems predominantes en *A. baumannii* son: OXA-23, OXA-24, OXA-51 y OXA-58.

La enzima OXA-23 fue identificada por primera vez en una cepa de *A. baumannii* en Reino Unido en 1985. El gen blaOXA-23 ha sido diseminado por todo el mundo y la frecuencia de cepas productoras de OXA-23 es significativamente alta. Un informe reciente procedente del Líbano mostró que un 76,5% de las 119 cepas aisladas de *A. baumannii* son resistentes a carbapenemasas, y las OXA-23 β -lactamasas han sido encontradas en 82 cepas.

La inserción de ISAbal en el promotor del gen blaOXA-23 ha sido informada de estar asociada con la sobreexpresión de blaOXA-23, blaOXA-51 o blaOXA-58 en *A. baumannii*. Un informe procedente de India mostró que blaOXA-51 y blaOXA-23 estaban presentes en todas las 103 cepas resistentes a carbapenems y que casi el 80% de las mismas tenían ISAbal encima del gen blaOXA-23, indicando la prevalencia de la inserción de ISAbal.⁶⁻⁸

4.1.2. BOMBAS DE EFLUJO

Se denominan bombas de eflujo a una serie de transportadores que son capaces de expulsar, de manera relativamente inespecífica, un amplio número de sustratos no relacionados estructuralmente.⁹ En *Acinetobacter baumannii*, las bombas de eflujo están asociadas a la resistencia frente a una amplia clase de antibióticos, tales como imipenem y tigeciclina. La reversión de resistencia a antibióticos debida a los inhibidores de estas bombas, tales como la 1-(1-naftilmetil)-piperazina y la carbonil cianuro 3-clorofenil-hidrazona, refleja la importancia de las bombas de eflujo en la resistencia a antibióticos en *A. baumannii*.⁷

Hay 5 categorías principales de bombas de eflujo relacionadas con la resistencia a antimicrobianos en *A. baumannii*:

- Superfamilia RND (“Resistance-nodulation-cell division”)
- Superfamilia MFS (“Major facilitator superfamily”)

- Familia MATE (“Multidrug and toxic compound extrusion”)
- Familia SMR (“Small multidrug resistance”)
- Transportadores ABC (“ATP-binding cassette”)

Existe una diferencia principal para distinguir las diferentes familias, y se trata de la fuente de energía que utilizan para expulsar los distintos compuestos. Los transportadores ABC son dependientes de la hidrólisis de ATP para expulsar diferentes sustratos, mientras que los transportadores de la familia MATE utilizan un gradiente electroquímico proporcionado por Na^+ o H^+ . Por otro lado, las bombas pertenecientes a la superfamilia MFS y a las familias RND y SMR utilizan la fuerza protón-motriz como fuente de energía (*Figura 1*).^{9,10}

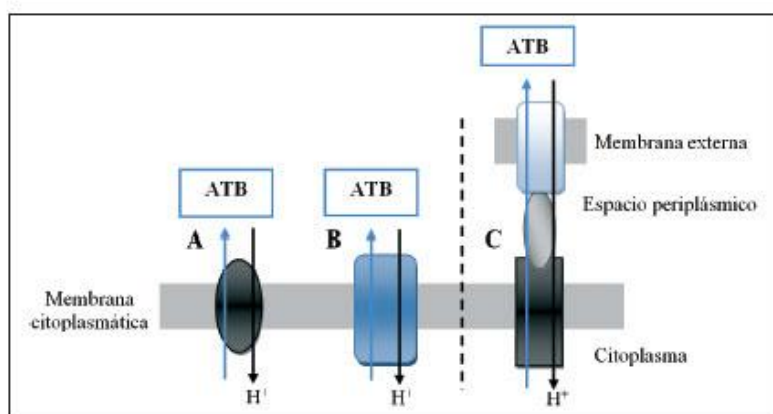


Figura 1. Representación esquemática de las distintas bombas de expulsión involucradas en la multirresistencia de *Acinetobacter baumannii*. **A.** Bomba de expulsión de la superfamilia MFS. **B.** Bomba de expulsión de la familia MATE. **C.** Bomba de expulsión de la familia RND. (Opazo *et al.*, 2009).⁹

Superfamilia RND: La mayoría de las bombas de expulsión multidrogas de bacilos Gram-negativos pertenecen a esta familia. En contraposición al resto de bombas, que solo tienen un componente y que confieren resistencia a un bajo número de compuestos, los sistemas RND están compuestos por tres componentes distintos y son capaces de expulsar un amplio rango de sustratos, a menudo sin relación estructural. Por este motivo, estas bombas se denominan también bombas de eflujo inespecíficas. Los tres componentes son una proteína transportadora ubicada en la membrana interna, una proteína accesoria periplasmática o proteína de fusión de membrana y una proteína de membrana externa o porina. Los genes que codifican a los distintos componentes de estas bombas de expulsión se encuentran en el cromosoma bacteriano, generalmente en forma de operones.⁹

Dentro de esta superfamilia encontramos tres bombas principales relacionadas con la resistencia a antimicrobianos en *A. baumannii*: **AdeABC**, **AdeFGH** y **AdeIJK**.

AdeABC es el primer sistema RND caracterizado en *A. baumannii*. Esta bomba AdeABC se encuentra constituida por una proteína de fusión de membrana (AdeA), una proteína transportadora multidroga (AdeB) y una proteína de membrana externa (AdeC) (Figura 2).⁹

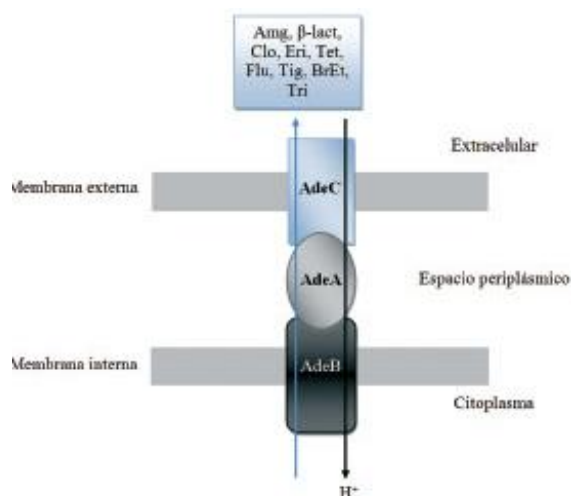


Figura 2. Representación esquemática de la bomba multidroga AdeABC de *Acinetobacter baumannii*. (Opazo et al., 2009).⁹

Todas estas proteínas se encuentran codificadas por el operón *adeABC*, el cual no se encuentra expresado en cepas naturales de *A. baumannii*, por lo que el fenotipo multiresistente es debido a la sobreexpresión de la bomba.¹⁰

La expresión del operón *adeABC* está estrechamente regulada por el sistema regulador de dos componentes AdeR-AdeS, codificado por el operón *adeRS*, localizado por encima del operón *adeABC* y que se transcribe en dirección contraria.¹⁰ En este sistema AdeRS, AdeS corresponde a una proteína quinasa, la cual en respuesta a estímulos del medio externo (por ejemplo la presencia de antimicrobianos), se autofosforila en un residuo de histidina. Entonces transfiere el grupo fosfato a un residuo de asparragina de la proteína AdeR, la cual una vez fosforilada, promueve la transcripción de los genes *adeABC* (Figura 3).⁹

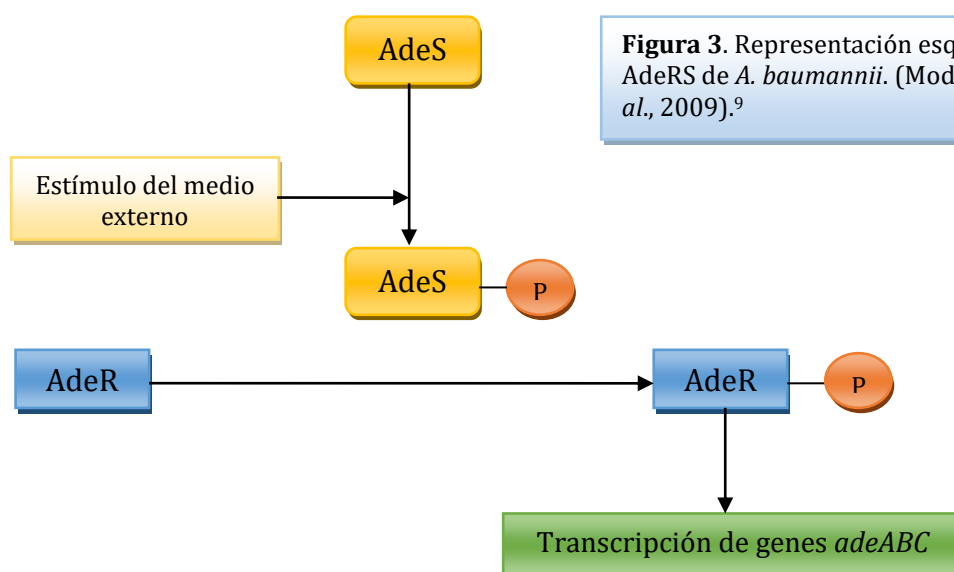


Figura 3. Representación esquemática del sistema AdeRS de *A. baumannii*. (Modificado de Opazo et al., 2009).⁹

Experimentos de inactivación con una cepa clínica aislada que sobreexpresa la bomba AdeABC indicaron que AdeABC confiere resistencia por extrusión de aminoglicósidos, β -lactámicos, fluoroquinolonas, tetraciclinas, tigeciclina, macrólidos, cloranfenicol y trimetoprim.¹⁰

AdeIJK, codificada por el operón *adeIJK*, es el segundo sistema RND descrito en *A. baumannii*.¹⁰ Mientras que la bomba AdeABC se encuentra presente en cepas multi-resistentes, la bomba AdeIJK se encuentra presente tanto en cepas susceptibles como resistentes, por lo cual representa un aporte a la resistencia intrínseca frente a algunos antimicrobianos.⁹ Estos antimicrobianos serían principalmente algunos β -lactámicos, fluoroquinolonas, tetraciclinas, tigeciclina, lincosamidas, rifampicina, cloranfenicol, cotrimoxazol, novobiocin y ácido fusídico. Por contraposición, los aminoglucósidos no serían sustratos de esta bomba.^{9,10}

No se encuentran genes regulatorios adyacentes al operón *adeIJK* y no se han detectado mutaciones en el promotor putativo de cepas mutantes que sobreexpresen el operón *adeIJK*. Así, la regulación de la bomba y los eventos genéticos que conducen a la sobreexpresión permanecen desconocidos.¹⁰

AdeFGH es el tercer sistema RND descrito, el cual se encuentra codificado por el operón *adeFGH* y confiere resistencia cuando se sobreexpresa. No se expresa de manera constitutiva, por lo que no contribuye a la resistencia intrínseca. La inactivación de la bomba en un mutante que sobreexpresaba *adeFGH* indicó que confería una gran resistencia frente a fluoroquinolonas, cloranfenicol, trimetoprim y clindamicina y que disminuía la susceptibilidad a tetraciclinas, tigeciclina y sulfametoxazol, sin afectar a los β -lactámicos y aminoglicósidos.¹⁰

Superfamilia MFS: Las bombas multidrogas pertenecientes a la superfamilia MFS consisten en sistemas compuestos por una sola proteína de membrana que transporta sustratos a través de la membrana citoplasmática, de acuerdo a tres mecanismos: simporte (transporte de dos o más tipos de sustratos en la misma dirección simultáneamente), antiporte (transporte de dos o más tipos de sustratos en direcciones contrarias simultáneamente) y uniporte (transporte de un solo tipo de sustrato a través de la membrana).⁹

Dentro de esta superfamilia encontramos diferentes bombas, entre las que destacamos:

- **TetA y TetB:** Expulsan tetraciclinas intercambiando un protón por un complejo Tetraciclina-Mg²⁺.⁹

- **CmlA y CrA:** Confieren resistencia frente a cloranfenicol.^{9,10}
- **AmvA:** Esta novedosa bomba caracterizada recientemente expulsa principalmente tintes, desinfectantes y detergentes. La eritromicina es el único antibiótico significativamente afectado.¹⁰
- **AbaF:** Ha sido identificada recientemente como una bomba novedosa asociada con la resistencia a la fosfomicina.⁷

Familia MATE: Las bombas de expulsión pertenecientes a este grupo están compuestas por una sola proteína de membrana que posee 12 dominios transmembrana. En *A. baumannii*, se ha identificado a la bomba **AbeM** como la principal representante de esta familia, la cual es capaz de reconocer un amplio rango de sustratos, tales como fluoroquinolonas, imipenem, gentamicina, cloranfenicol, trimetoprim, tintes y bromuro de etidio. Esta bomba utiliza la fuerza protón motriz como fuente de energía, a diferencia de otras bombas de la misma familia que utilizan el gradiente de Na⁺.⁹

Familia SMR: **AbeS** es la principal bomba de esta familia y confiere resistencia frente a varios antimicrobianos. La delección del gen *abeS* resulta en un aumento de la susceptibilidad a varios antibióticos, tales como cloranfenicol, eritromicina, fluoroquinolonas y novobiocina.⁷

4.1.3. DEFECTOS DE PERMEABILIDAD

Un cambio en la permeabilidad de la envoltura puede influir sobre la resistencia a antibióticos. Por ejemplo, las porinas forman canales que permiten el transporte de moléculas a través de la membrana externa y juegan un papel principal en la virulencia de *A. baumannii*. Debido a esta capacidad transportadora de las porinas, también desempeñan un papel significativo en el mecanismo de resistencia.

La reducción de la expresión de ciertas porinas, tales como CarO, Omp22-33, Omp33-36, Omp37, Omp43, Omp44 y Omp47, está asociada con resistencia a carbapenems en *A. baumannii*. OmpA está también relacionada con la resistencia a aztreonam, cloranfenicol y ácido nalixídico. La proteína A de la membrana externa (OmpA) suscita gran interés debido a que es la proteína de superficie más abundante y juega un importante papel en la permeabilidad a antibióticos y moléculas pequeñas, así como desempeña funciones en la patogénesis bacteriana induciendo la muerte de células del hospedador y/o participando en la formación del biofilm y la invasión de células epiteliales durante la colonización e infección.

Interrumpir el gen *ompA* produce una disminución de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de ciertos antibióticos, lo que sugiere que OmpA participa en la expulsión de antibióticos desde el espacio periplásmico a través de la membrana externa y que se empareja con bombas de eflujo de la membrana interna. Por otro lado, OmpA también regula la biogénesis de vesículas de membrana externa (OMVs). Todos estos resultados sugieren que OmpA es una diana atractiva para el desarrollo de nuevos antibióticos y estrategias preventivas.^{6,7}

4.1.4. ENZIMAS MODIFICADORAS DE AMINOGLICÓSIDOS

Las enzimas modificadoras de aminoglicósidos son el principal mecanismo por el que *A. baumannii* desarrolla resistencia frente a los antibióticos aminoglicósidos. Estas enzimas pueden ser clasificadas en acetiltransferasas, adeniltransferasas y fosfotransferasas. Normalmente, están presentes en elementos transponibles y son transferidas entre diferentes bacterias. Varios informes muestran que muchas cepas multiresistentes de *A. baumannii* producen una combinación de enzimas modificadoras de aminoglicósidos. Un estudio realizado en China identificó una cepa multiresistente que tenía 4 enzimas modificadoras de aminoglicósidos. Por otro lado, otro estudio realizado en Grecia informó que todas las cepas de *A. baumannii* contienen este tipo de enzimas, indicando la alta prevalencia de las enzimas modificadoras de aminoglicósidos.^{6,7,11}

4.1.5. ALTERACIÓN DE DIANAS

Cambios en PBPs (“Penicilin-binding proteins”): Aunque hay información limitada sobre el papel que desempeñan las PBPs en la resistencia de *A. baumannii* a β -lactámicos, hay dos estudios principales que consideran estas modificaciones como mecanismo de resistencia. En Alemania, Gehrlein *et al* (1991) identificaron 7 PBPs (94, 84, 65, 61, 48, 40 y 24 kDa) en una cepa sensible a imipenem y en un clon resistente. En el clon resistente a imipenem encontraron que todas las PBPs se correlacionaban con las de la cepa clínica, excepto la PBP de 24kDa, la cual estaba aumentada en cantidad y mostró baja afinidad por imipenem. Esta proteína no pudo ser saturada cuando se utilizaron 8 veces más de la CMI para imipenem, indicando así las alteraciones de PBP responsables de la resistencia. Debido a que no se detectaron alteraciones de OMPs ni de producción de β -lactamasas en el clon resistente a imipenem, los autores asociaron las alteraciones de PBPs con la resistencia a imipenem. Por

tanto, en ausencia de otros mecanismos de resistencia conocidos, la sobreexpresión de PBPs alteradas con una baja afinidad por imipenem induce resistencia a imipenem. Por otro lado, en un estudio realizado por Fernández-Cuenca *et al* (2003) en España, cepas aisladas con CMI de carbapenem mayores de 4 µg/mL mostraron una expresión reducida de la PBP de 73 kDa, denominada PBP2.^{12,13}

Metilación de 16S rRNA: La metilasa ArmA responsable de la metilación de la subunidad 16S rRNA y causante de resistencia a aminoglicósidos, ha sido identificada también en múltiples cepas de *A. baumannii* y siempre coexiste con carbapenemasas de tipo OXA, como OXA-23.⁷

Protección ribosomal: Las proteínas de protección ribosómica (RPP) confieren resistencia a la tetraciclina mediante su unión al ribosoma y cazando el fármaco desde su sitio de unión. El modelo actual para el mecanismo de acción de las RPP propone que la liberación del fármaco es indirecta y se consigue a través de cambios conformacionales dentro del sitio de unión al fármaco, inducidos por la unión del RPP al ribosoma. La RPP denominada TetM de *A. baumannii*, la cual tiene el 100% de homología con la TetM de *S. aureus*, ha sido propuesta de estar asociada con la resistencia a la tetraciclina mediante este mecanismo.^{7,14}

DNA girasa: La resistencia a quinolonas en *A. baumannii* está asociada a cambios en la estructura de la DNA girasa o de la topoisomerasa IV, los cuales están causados por mutaciones en los genes *gyrA* o *parC*, respectivamente, que disminuyen la afinidad del fármaco por el complejo enzima-DNA.¹¹

Dihidrofolato reductasa: De manera similar a otras bacterias, la resistencia a trimetoprim está causada generalmente por la adquisición de DNA plasmídico portador de un gen *dhfr* que codifica para una dihidrofolato reductasa (DHFR) con baja afinidad por trimetoprim.^{7,11}

Lipopolisacárido (LPS): Numerosos estudios han demostrado que las modificaciones y/o pérdidas de LPS disminuyen la susceptibilidad de *A. baumannii* a las polimixinas, principalmente a la polimixina E o colistina. Un LPS se compone de una fracción endotóxica de lípido A, un núcleo de oligosacárido y un antígeno-O repetitivo.⁷ Hasta la fecha, dos mecanismos principales que proporcionan resistencia a la colistina han sido descritos en *A. baumannii*. El primero es la adición de fosfoetanolamina al LPS mediante el sistema de dos componentes PmrAB, y el segundo corresponde con la pérdida completa del LPS causada por, o bien mutaciones, o bien por la inactivación de la inserción de los genes de biosíntesis del lípido A. Atendiendo al primer mecanismo, ha sido ampliamente observado que las

mutaciones en *pmrA* y/o en *pmrB* inducen la expresión constitutiva de *pmrA* y la subsiguiente autoregulación de la región promotora del operón *pmrCAB*, el cual conduce a la modificación del grupo 4'-fosfato o 1'-fosfato del lípido A con fosfoetanolamina (PEtN). Las mutaciones pueden ocurrir tanto en *pmrA* como en *pmrB*, pero es este último gen el que aparece mutado más frecuentemente. Por otro lado, en referencia a la pérdida completa de los LPSs, se han descrito mutaciones que implican una sustitución o delección de nucleótidos, y una inactivación de la inserción del elemento ISAbal1 en los tres primeros genes de biosíntesis del lípido A, denominados *lpxA*, *lpxC* y *lpxD*, resultando en una pérdida completa de los LPSs. Debido a que el lípido A es el objetivo inicial de la colistina, su ausencia resulta en la pérdida de la diana, produciendo un alto grado de resistencia en *Acinetobacter baumannii*.¹⁵

4.2. OPCIONES DE TRATAMIENTO

Los carbapenems han sido generalmente considerados los agentes de elección para abordar el tratamiento de las infecciones causadas por *A. baumannii*, debido a su actividad intrínseca frente a este microorganismo y a su perfil de seguridad favorable. Sin embargo, la susceptibilidad a los carbapenems ha ido en declive y ha forzado a los clínicos e investigadores a explorar nuevos y alternativos enfoques terapéuticos. Por otro lado, *A. baumannii* también desarrolla resistencia frente a otros antimicrobianos comúnmente usados en esta terapia, lo que se suma al reto de encontrar nuevas y alternativas opciones de tratamiento. Las cepas que son extensamente resistentes (XDR, resistentes a todas las clases excepto a uno o dos) normalmente siguen siendo susceptibles a las polimixinas (colistina o polimixina B) y a la tigeciclina. Por lo tanto, las distintas ramas de tratamiento deberán incluir, por lo menos, una de estas dos clases de agentes con o sin un segundo antibiótico.¹⁶ Las terapias con carbapenem, combinadas con algunos antibióticos efectivos, han sido extensamente estudiadas, y, en muchos casos, ha sido observado un efecto sinérgico frente a las infecciones causadas por *A. baumannii*. Sin embargo, el incremento reciente de resistencias frente a colistina o tigeciclina plantea una seria amenaza para la salud pública en todo el mundo.⁷

A continuación, describiré los pocos antibióticos que son realmente opciones efectivas, los cuales han sido ampliamente estudiados en terapias combinadas, para abordar el tratamiento de las infecciones causadas por *A. baumannii* multirresistente.

4.2.1. INHIBIDORES DE β -LACTAMASA

El **sulbactam** es un inhibidor de β -lactamasa que además tiene afinidad por las PBPs de *A. baumannii* y tiene actividad frente a estas especies. A principios de la década de los 2000, en diversos hospitales de Estados Unidos se recogieron cepas aisladas de *A. baumannii*, sobre las cuales se observó una susceptibilidad frente a ampicilina-sulbactama del 63,6%. Sin embargo, un declive constante en la tasa de susceptibilidad desde el 89% en 2003 hasta el 40% en 2008 ha sido informada en hospitales de Michigan, aumentando la preocupación por el desarrollo de resistencia a medida que se usa más sulbactam en el tratamiento de infecciones producidas por *A. baumannii*.

La actividad bactericida se correlaciona mejor con el tiempo que la concentración de fármaco libre permanece por encima de la CMI. Mientras que la dosis estándar de ampicilina-sulbactam es de 12 g/día, se ha sugerido que una dosis tan alta como 27 g/día (9 g de sulbactam), utilizando una infusión prolongada, puede ser necesaria para lograr una exposición adecuada para el tratamiento de la infección, debido a cepas menos susceptibles.

En Grecia, se desarrolló un pequeño estudio controlado para determinar la eficacia de ampicilina-sulbactam en 28 pacientes con neumonía asociada a la ventilación debido a *A.baumannii* XDR (extensamente resistente). Todas las cepas eran resistentes a ampicilina-sulbactam y susceptibles a la colistina. Los pacientes fueron randomizados para recibir o bien ampicilina-sulbactam (9 g/día de sulbactam), o bien colistina (270 mg/día). Las tasas de respuesta clínica fueron comparables con 76,8% para ampicilina-sulbactam frente a 73,3% para colistina. El estudio sugirió que, de acuerdo con los datos farmacocinéticos, una dosis alta de ampicilina-sulbactam podría ser eficaz en el tratamiento de las infecciones invasivas por *A. baumannii*.

Diversos estudios observacionales han tratado de explorar la eficacia de ampicilina-sulbactam, y todos los datos obtenidos sugieren que el uso de regímenes que contienen sulbactam podría tener un papel importante en el tratamiento de infecciones causadas por *A. baumannii* XDR, con una eficacia que es al menos comparable con las polimixinas.

Por otro lado, otro inhibidor de β -lactamasas conocido como tazobactam se ha visto que incrementa la actividad de los antibióticos peptídicos, tales como colistina y daptomicina, en un modelo de neumonía en roedores. Los autores sugirieron que los inhibidores de β -lactamasa podrían ejercer efectos similares a los antibióticos peptídicos, debido a las similitudes estructurales entre los inhibidores de la β -lactamasa y los antibióticos peptídicos.^{7,11,16}

4.2.2. MINOCICLINA/TIGECICLINA

La **minociclina** es una tetraciclina de amplio espectro que ha sido propuesta como tratamiento frente a *A. baumannii* multirresistente, basándose en su alto grado de susceptibilidad a este antibiótico y a su perfil farmacocinético favorable. La tasa media de susceptibilidad a la minociclina es aproximadamente del 80% en todo el mundo, por lo que la terapia con minociclina tiene una alta tasa de éxito y una buena tolerabilidad. Sin embargo, desde la introducción de la minociclina, aproximadamente el 20% de las cepas no son susceptibles. La bomba de eflujo TetB es la principal determinante de la resistencia a minociclina. La terapia combinada de minociclina con rifampicina, colistina o imipenem tiene un efecto sinérgico en la mayoría de las cepas que no poseen el gen *tetB*, pero estas terapias combinadas no tienen efecto sinérgico en cepas que poseen el gen *tetB*.⁷

La **tigeciclina** es un derivado semisintético de la minociclina que inhibe la síntesis proteica mediante su unión a la subunidad 30S ribosomal. Es un antibiótico estable frente a muchos de los mecanismos de resistencia a tetraciclina, incluyendo bombas de eflujo, tales como TetA-E y TetK, y también mecanismos de protección ribosomal, tales como los mediados por TetO y TetM. De este modo, la tigeciclina tiene un amplio espectro de actividad comparándola con otras tetraciclinas. La resistencia a la tigeciclina es relativamente rara en *A. baumannii*, pero podría desarrollarse a través de la sobreexpresión de bombas de eflujo.

Resultados clínicos subóptimos (56% de la mortalidad relacionada con la infección) han sido informados para pacientes con infecciones sanguíneas por *A. baumannii* resistente a carbapenem, los cuales fueron tratados con tigeciclina a pesar de la susceptibilidad *in vitro*, y se observó también el progreso de la bacteriemia durante el tratamiento. Por tanto, el uso de tigeciclina sola en el tratamiento de la bacteriemia no está recomendado por estas razones. Además, un ensayo en fase 3 informó de una tasa de respuesta clínica menor de una terapia con tigeciclina sola administrada en su dosis estándar aprobada, en comparación con una terapia con imipenem, en pacientes con neumonía asociada a la ventilación. Sin embargo, cuando se utilizaron dosis mayores de tigeciclina para tratar este tipo de neumonías, se registraron tasas de respuesta clínica comparables con las de imipenem. Estos datos sugirieron que la dosis actualmente aprobada, podría no ser suficiente para el tratamiento de la bacteriemia y de la neumonía asociada a la ventilación, cuando la tigeciclina sea utilizada en monoterapia.¹⁶

4.2.3. POLIMIXINAS (COLISTINA Y POLIMIXINA B)

Las polimixinas son un grupo de antibióticos peptídicos policationicos que interactúan con el lípido A de la membrana externa de las bacterias Gram negativas, causando rápidamente la muerte celular de manera dependiente de la concentración. Este grupo de 5 antibióticos (polimixinas A-E) muestra una potente eficacia frente a la mayoría de las bacterias Gram negativas, pero solamente la **polimixina B** y la polimixina E (**colistina**) son empleadas clínicamente. Mientras que la polimixina B es administrada como molécula activa, la colistina es administrada por vía intravenosa en forma de su profármaco, la colistina metansulfonato (CMS), siendo esta la formulación más comúnmente usada en todo el mundo y la que tiene más experiencia clínica acumulada.

La **colistina** tiene una actividad bactericida que se correlaciona con el área libre bajo la curva/CMI (fAUC/CMI). En diferentes estudios se ha visto que la colistina ejerce un efecto bactericida muy rápido, pero puede suceder un rebrote a concentraciones de colistina que excedan las CMIs. Se ha hipotetizado que existen subpoblaciones con mayor tolerancia a las concentraciones de colistina superiores a las CMIs en diferentes cepas clínicas, y que la eliminación de la población susceptible ha resultado en la amplificación de esta subpoblación heteroresistente. Además, debido a que la CMS tiene que convertirse a colistina en el plasma, los pacientes son expuestos a concentraciones subóptimas durante 2 o 3 días antes de que las concentraciones alcancen el estado estacionario con una concentración máxima media de aproximadamente 2,3 µg/mL, con grandes variaciones individuales. Por ello, para mitigar estas preocupaciones de niveles plasmáticos inadecuados y de su potencial para desarrollar resistencia, ahora está indicado el uso de una dosis de carga, y también está ampliamente adoptado el empleo de terapias combinadas con un segundo agente activo, o con un agente que es inactivo por sí mismo, pero que demuestra sinergia con la colistina.

Dado que la farmacocinética de la colistina no es ideal y la nefrotoxicidad es motivo de preocupación, se ha investigado la administración directa de CMS al lugar de la infección mediante nebulización en pacientes con neumonía asociada a la ventilación, pero con este sistema se obtuvieron niveles plasmáticos mínimos, en comparación con la administración intravenosa de la CMS. Los estudios observacionales generalmente sugieren que la adición de CMS nebulizada a la CMS intravenosa puede acelerar la eliminación de *A.baumannii* de la vía aérea, pero no da lugar a una ganancia de supervivencia, por lo que los resultados clínicos no son significativos. Además, se observaron más eventos de broncoespasmos en los pacientes

que recibieron CMS nebulizada, por lo que el beneficio clínico de este sistema de administración no ha sido establecido definitivamente.

Por lo tanto, la manera más eficaz de tratar las infecciones por *A. baumannii* multiresistente consiste en adoptar terapias combinadas que abarquen diferentes frentes, donde la colistina desempeña un papel principal. Las principales combinaciones empleadas son colistina/rifampicina, colistina/minociclina, colistina/carbapenem, colistina/sulbactam, colistina/tigeciclina, colistina/daptomicina, colistina/ácido fusídico o colistina/teicoplanina. Todas ellas presentan un efecto sinérgico tanto *in vitro* como *in vivo*.

La preocupación sobre la farmacocinética de la CMS y la colistina han llevado a la renovación del interés en la **polimixina B**, la cual es administrada como forma activa y posee propiedades farmacocinéticas más predecibles y favorables. Además, diversos estudios observacionales han informado de menores tasas de nefrotoxicidad con polimixina B, comparándola con CMS, sin embargo, los estudios que comparan la eficacia clínica de estos dos agentes permanecen aún escasos y, además, casi todos los estudios sobre polimixinas se llevan a cabo con colistina. A pesar de ello, debido a que ciertos carbapenems tienen comparativamente una modulación de la dosis más segura para optimizar la muerte bacteriana durante una terapia combinada, algunos estudios han analizado la farmacodinámica de los carbapenems en combinación con polimixina B. Uno de ellos mostró que la intensificación de la dosis de meropenem en combinación con polimixina B es una buena estrategia para tratar infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenems, independientemente de la CMI del meropenem. Como consecuencia de estos resultados, se realizó un análisis farmacodinámico combinado de cuatro carbapenems diferentes con polimixina B, el cual mostró que doripenem, meropenem o imipenem manifiestan una farmacodinamia similar en combinación, y que la decisión de usar cualquiera de estos en combinación con polimixina B está normalmente basada en su perfil toxicodinámico. Por otro lado, la polimixina B también muestra una buena actividad bactericida en combinación con altas concentraciones de tigeciclina, por lo que, sumándolo a los datos anteriores, se puede intuir que las terapias combinadas con polimixina B apuntan a ser una de las opciones más prometedoras para minimizar la emergencia de la resistencia a las polimixinas.

En conclusión, aunque la polimixina B manifiesta una nefrotoxicidad dosis-dependiente, es una alternativa terapéutica potencial a la colistina cuando se usa conjuntamente con dosis intensificadas de otros antibióticos.^{7,15,16}

4.2.4. OTROS ANTIBIÓTICOS

Rifampicina: Ha sido demostrado un beneficio potencial al añadir rifampicina a la colistina en múltiples estudios *in vivo* e *in vitro*. Dos ensayos clínicos prospectivos han sido conducidos a probar la eficacia clínica de esta combinación, uno en Turquía y otro en Italia. En ambos, se comparaba la terapia combinada colistina/rifampicina frente a colistina sola, y en ambos se obtuvieron resultados clínicos favorables para la terapia combinada, pero no fueron estadísticamente significativos.¹⁶

Fosfomicina: La fosfomicina, un inhibidor de la biosíntesis del peptidoglicano, no es activa frente *A. baumannii*, pero ha demostrado tener efecto sinérgico *in vitro*, junto con colistina o sulbactam, contra *A. baumannii* resistente a carbapenems. Debido a estas observaciones, se realizó un ensayo clínico en Tailandia para comparar colistina vs. colistina/fosfomicina, en el cual se observó una menor mortalidad con la terapia combinada, pero los resultados no fueron estadísticamente significativos.¹⁶

Trimetoprim-sulfametoxazol: La actividad *in vitro* del trimetoprim-sulfametoxazol frente a *A. baumannii* resistente a carbapenems ha sido estudiada recientemente. Se ha visto que trimetoprim-sulfametoxazol solo elimina eficazmente todas las cepas resistentes a carbapenems, y que en combinación con colistina elimina también rápidamente todas las cepas en 24 horas, sugiriendo que el trimetoprim-sulfametoxazol podría ser una terapia efectiva frente a infecciones severas de *A. baumannii* resistentes a carbapenems.⁷

5. CONCLUSIONES

El número de estudios sobre *A. baumannii* está aumentando dramáticamente debido al incremento de su importancia clínica, y es que, en las últimas dos décadas, este patógeno ha llegado a ser uno de los más problemáticos en cuanto a infecciones nosocomiales se refiere. Tal y como hemos visto, esta problemática proviene de su amplia facilidad para desarrollar resistencia a los antibióticos. Todas las clases de β -lactamasas han sido detectadas en *A. baumannii* y la frecuencia de encontrar cepas resistentes a carbapenems es muy alta. Además, casi todas las cepas poseen enzimas modificadoras de aminoglicósidos y se han identificado una gran variedad de bombas de eflujo responsables de la resistencia a varios antibióticos importantes clínicamente. Debido a estas habilidades, los antibióticos capaces de tratar las infecciones causadas por *A. baumannii* son significativamente limitados. Por ello, la antibioterapia que empleemos va a ser de crucial importancia para conseguir una optimización

del tratamiento y unos resultados clínicos favorables. Los pacientes con aislamientos de *A. baumannii* deberían ser tratados, por tanto, de acuerdo a la localización de la infección y al patrón de resistencia propio de cada entorno. Las bases terapéuticas para seleccionar el tratamiento empírico inicial deben ajustarse a protocolos consensuados, considerando siempre el pronóstico de la enfermedad de base, la gravedad clínica inicial, los antecedentes de infecciones previas, el uso previo de antibióticos y el patrón de sensibilidad de las cepas propias de cada centro.

Los carbapenems han sido considerados los antibióticos de elección para las infecciones causadas por *A. baumannii*, pero el rápido aumento de las tasas de resistencia a los mismos ha hecho que sea necesario adoptar otras estrategias terapéuticas. De este modo, los principales antibióticos destinados a tratar las infecciones resistentes a carbapenems incluyen a la colistina, tigeciclina y al sulbactam. Entre estos, la colistina es el mejor estudiado hasta la fecha, por lo que, actualmente, el enfoque terapéutico estándar consiste en tratar estas infecciones con dosis de colistina optimizadas farmacocinéticamente (incluyendo una dosis de carga), con o sin un segundo agente, particularmente un carbapenem, tigeciclina o sulbactam.

En conclusión, hay ciertas estrategias terapéuticas posibles para combatir las infecciones de *A. baumannii* resistentes a carbapenems, pero el hecho de que cada vez se identifiquen más resistencias hace que la investigación y el desarrollo de nuevos antibióticos se conviertan en una necesidad.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Torres A.H, Vázquez E.G, Yagüe G, Gómez J.G. *Acinetobacter baumannii* multirresistente: Situación clínica actual y nuevas perspectivas. *Rev Esp Quimioter*. 2010;23:12-19.
2. Salazar de Vegasa¹, Elsa Zuleima , Nieves² B. *Acinetobacter* spp: Aspectos microbiológicos, clínicos y epidemiológicos. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología*. 2005;25(2):64-71.
3. Paitan Y, Z.Ron E. Gram-negative pathogens: Overview of novel and emerging resistant pathogens and drugs. In: Marinelli F, Genilloud O, eds. *Antimicrobials. new and old molecules in the fight against multi-resistant bacteria.*; 2014:29.
4. Organización Mundial de la Salud - Comunicados de prensa:
<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/es/>.

5. Fariñas MC, Martínez-Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: Enterobacterias, *pseudomonas aeruginosa*, *acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2013;31(6):402-409.
6. Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. .
7. Lee C, Lee JH, Park M, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2017;7:55.
8. Pawel Nowak AU,- Paulina Paluchowska. *Acinetobacter baumannii*: Biology and drug resistance - role of carbapenemases. *Acinetobacter baumannii: biology and drug resistance - role of carbapenemases*. 2016;54(2):61-74; 61-74.
9. Opazo C A, Mella M S, Domínguez Y M, Bello T H, González R G. Bombas de expulsión multidrogas en *Acinetobacter baumannii* y resistencia a antimicrobianos. *Revista chilena de infectología*. 2009;26(6):499-503.
10. Coyne S, Courvalin P, Périchon B. Efflux-mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter* spp. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;55(3):947-953.
11. Van Looveren M, Goossens H. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. *Clinical Microbiology and Infection*. 2004;10(8):684-704.
12. Vashist J, Tiwari V, Das R, Kapil A, Rajeswari MR. Analysis of penicillin-binding proteins (PBPs) in carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii*. *Indian J Med Res*. 2009;133(3):332-338.
13. Cayô R, Rodríguez M, Espinal P, et al. Analysis of genes encoding penicillin-binding proteins in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(12):5907-5913.
14. Dönhöfer A, Franckenberg S, Wickles S, Berninghausen O, Beckmann R, Wilson DN. Structural basis for TetM-mediated tetracycline resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(42):16900-16905.
15. Olaitan AO, Morand S, Rolain J. Mechanisms of polymyxin resistance: Acquired and intrinsic resistance in bacteria. *Frontiers in Microbiology*. 2014;5:643.
16. Doi Y, Murray GL, Peleg AY. *Acinetobacter baumannii*: Evolution of antimicrobial Resistance - Treatment options. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2015;36(1):85-98.